

低剂量螺旋 CT 对 7496 名社区肺癌高危人群的筛查研究

谢欣,许慧琳,严玉洁,李为希,姚保栋,郭琪,张芬,周洁,方红
(上海市闵行区疾病预防控制中心,上海 201101)

摘要:[目的] 探讨低剂量螺旋 CT(LDCT)对社区肺癌高危人群的筛查效果。[方法] 在社区招募 7496 名肺癌高危人群进行 LDCT 筛查。肺癌高危人群定义为年龄 40 岁以上,并且具有下列任何一项者:20 包年以上的吸烟史、肺癌家族史、肺部既往病史(慢性阻塞性肺病、肺结核)、职业接触史(石棉、氡、砷、铬、镍接触史)。以发现至少一个 ≥ 4 mm 非钙化结节为 LDCT 筛查的阳性结果。[结果] 7496 名肺癌高危人群进行 LDCT 肺癌筛查,非钙化结节 ≥ 4 mm 者共 1057 名(14.1%)。年龄 ≥ 55 岁的高危人群结节阳性率显著高于年龄 <55 岁者(14.9% vs 9.7%; $\chi^2=22.27, P<0.001$)。筛查出肺癌 33 例,占结节阳性者的 3.1%,肺癌检出率为 0.44%。共确诊 21 例非小细胞肺癌,其中 0~I 期 11 例,早期诊断率为 52.4%。[结论] LDCT 肺癌筛查有助于提高肺癌的早期诊断率和非钙化结节的检出率,尤以 55 岁以上人群值得推广。

关键词:肺癌;低剂量螺旋 CT;筛查;高危人群

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2015)10-0811-04
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.10.A002

Lung Cancer Screening Using Low-dose Computed Tomography in 7496 Community Residents with High-risk

XIE Xin, XU Hui-ling, YAN Yu-jie, et al.

(Shanghai Minhang Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 201101, China)

Abstract: [Purpose] To explore the effect of low-dose computed tomography (LDCT) screening for lung cancer in a high risk group from local community. [Methods] The 7496 community residents with high risk for lung cancer were enrolled. The person with high risk of lung cancer was defined as someone with age ≥ 40 , at least having one of the four requirements: a smoking history of at least 20 pack years, a family history of lung cancer, a history of lung disease, and a history of occupational hazardous exposure, such as asbestos, radon, arsenic, chromium, nickel. LDCT scans that revealed any non-calcified nodule measuring at least 4mm was classified as positive outcomes. [Results] A total of 7496 persons at high risk for lung cancer underwent screening, with a result of 1057 (14.1%) participants having at least one non-calcified nodule with a diameter ≥ 4 mm. The positive rate in subjects more than 55 years old were higher than that of those less than 55 years old (14.9% vs 9.7%; $\chi^2=22.27, P<0.001$). A total of 33 lung cancers were diagnosed after a positive LDCT test. The detection rate of lung cancer was 3.1% in the group with a positive LDCT test and 0.44% in the whole risk group. A total of 21 non-small cell lung cancer cases, with 11 cases in stage 0~I, were conformed in the screening trial and the percentage of early lung cancer was 52.4%. [Conclusions] The LDCT screening may be helpful for early detection for lung cancer and positive non-calcified nodules, especially in high risk group aged more than 55 years old.

Key words: lung cancer; tomography; screening; high risk group

肺癌已经成为世界第一大癌,我国每年约有 60 万人被确诊为肺癌,其死亡率位居癌症死亡的首位^[1]。由于早期肺癌无特异性症状,因症就诊时大部分患

者往往已为晚期,而晚期肺癌患者的 5 年生存率不到 20%^[2]。早发现是降低肺癌死亡率的有效方法^[3]。低剂量螺旋 CT(low-dose CT, LDCT)具有灵敏度高以及放射剂量少的优点,已经被多个组织和机构推荐应用于高危人群的肺癌筛查^[4]。本研究通过对肺癌高危人群进行 LDCT 筛查,探讨在国内进行 LDCT

收稿日期:2015-05-06;修回日期:2015-07-17

基金项目:上海市闵行区卫生与计划生育委员会科研项目(2014MW33)

通讯作者:方红, E-mail: mhdeth@126.com

肺癌筛查的可行性、高危人群筛选的标准和合理的筛查策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象

参考美国国立综合癌症网发布的肺癌筛查指南和其他肺癌高危人群筛查研究^[4,5],本研究肺癌高危人群定义为:年龄40岁以上,并且符合下列任何一项者:20包年以上的吸烟史、肺癌家族史、肺部既往病史(慢性阻塞性肺病、肺结核)、职业接触史(石棉、氡、砷、铬、镍接触史)。排除标准:(1)已患肺癌或者其他确诊癌症的患者;(2)近一年内采用CT对肺癌进行过主动筛查。2013年8月至2014年9月在社区招募符合本研究高危人群定义的上海市户籍居民进行肺癌LDCT筛查。签署知情同意书,填写基本信息问卷。基本信息问卷的内容包括年龄、性别、吸烟史、肺癌家族史、肺部既往疾病史、职业接触史。其中吸烟量采用吸烟指数(smoking index, SI)表示, SI(包年)=每日吸烟包数×吸烟年数。

1.2 研究方法

1.2.1 LDCT 筛查

纳入研究的高危人群,在同一家医院采用西门子AS-128型CT机进行LDCT检查。LDCT扫描的参数:120kV, 30mA。常规扫描重建层厚5mm,薄层重建层厚1.5mm。

1.2.2 阳性结果的定义及转诊

所有的影像学结果由综合性医院的影像科医师进行初诊,专科医院医师复核,描述肺实质和支气管腔内结节,对结节的大小、位置、性质和形状进行记录。根据结节遮盖肺实质不同,将结节分为实性结节、部分实性结节和非实性结节,非实性结节包括磨玻璃密度影(GGO)和磨玻璃密度结节(GGN)。结节直径定义为在CT图像的肺窗发现的最大结节横截面上长径与垂直短径的平均值,采用系统自带电子测量尺测量。以发现至少一个 $\geq 4\text{mm}$ 的非钙化结节为LDCT筛查的阳性结果。临床医师根据CT结果和临床表现将有可疑结节的阳性患者转诊至综合医院进行复查和确诊,结果由公共卫生人员进行追踪确认。

1.3 质量控制

工作人员进行统一培训,明确研究对象的纳入

标准,经过考核合格后方可参与;影像科医师采用统一的操作手册;先期进行小样本量的预调查,完善实施方案和基本信息问卷;肺癌分期按照IASLC国际肺癌第7版TNM分期方法进行,肺癌患者的分期由专家委员会进行审核确定。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用频数和百分比(%)表示。计数资料的差异性分析采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高危人群基本情况

满足本研究高危人群定义的合格对象7538名,根据排除标准剔除42名,最后共纳入7496名肺癌高危人群进行LDCT肺癌筛查,其中男性5000名,占66.7%。年龄41~91岁,中位年龄64岁,其中 ≥ 55 岁6329名(84.4%)。吸烟指数 ≥ 20 包年3730名(49.8%),有肺癌家族史1205名(16.1%),有职业有害因素接触史135名(1.8%),肺部疾病史997名(13.3%)。

2.2 CT 筛查结果

7496名肺癌高危人群进行LDCT肺癌筛查,非钙化结节 $\geq 4\text{mm}$ 者共1057名(14.1%)。男性结节阳性率为14.1%,与女性结节阳性率相当(14.2%);吸烟指数 ≥ 20 包年的受检者结节阳性率为14.3%,略高于其他受检者(13.9%);有肺癌家族史的受检者结节阳性率为15.4%,稍高于无肺癌家族史的受检者(13.8%);有职业有害因素接触史者阳性17例(12.6%),有肺部疾病史者阳性134例(13.4%)。结节的阳性率与性别、吸烟指数、肺癌家族史、职业有害因素接触史、肺部既往疾病史均无显著性相关。年龄 ≥ 55 岁的高危人群结节阳性率显著性高于年龄 < 55 岁受检者($\chi^2=22.27, P < 0.001$)(Table 1)。

2.3 LDCT 筛查的肺结节性质分析

1057名LDCT筛查结节阳性者中,实性结节542名(51.3%),平均直径为 $7.73 \pm 5.94\text{mm}$;部分实性结节504名(47.7%),平均直径为 $9.83 \pm 6.70\text{mm}$;非实性结节31名(0.3%),平均直径为 $11.18 \pm 6.67\text{mm}$ 。不同性质的结节在性别、年龄、吸烟指数、

Table 1 Results of LDCT screening in 7496 persons with high risk for lung cancer

Index	N	Positive(%)	χ^2	P
Age(years)			22.27	<0.01
<55	1167	113(9.7)		
≥55	6329	944(14.9)		
Gender			0.02	0.89
Male	5000	703(14.1)		
Female	2496	354(14.2)		
Smoke index≥20 pack years			0.16	0.69
Yes	3730	532(14.3)		
No	3766	525(13.9)		
Family history of lung cancer			2.11	0.15
Yes	1205	186(15.4)		
No	6291	871(13.8)		
History of occupational hazardous exposure			0.26	0.61
Yes	135	17(12.6)		
No	7361	1040(14.1)		
History of lung diseases			0.41	0.52
Yes	997	134(13.4)		
No	6499	923(14.2)		

肺癌家族史、职业有害因素接触史和肺部疾病史各组之间的分布差异均无显著性(Table 2)。

2.4 LDCT 肺癌检出情况

本研究中 LDCT 共筛查出肺癌 33 例,占结节阳性的 3.1%,肺癌的检出率为 0.44%。肺癌患者中男性 23 例,占 69.7%。男性的肺癌检出率为 0.66%,女

性的肺癌检出率 0.40%。患者年龄 50~76 岁,中位年龄 64.6 岁。吸烟指数 20 包年以上者肺癌 12 例(36.3%),其中女性 2 例。检出的肺癌患者中有肺癌家族史 8 例(24.4%),其中女性 4 例。检出的肺癌患者中无职业有害因素接触史。有肺部既往疾病史的肺癌患者 7 例(21.1%),其中女性 2 例。

33 例肺癌中,非小细胞肺癌 21 例(63.6%),小细胞肺癌 1 例(3.0%),未分类肺癌 11 例(33.3%)。21 例非小细胞肺癌中,腺癌 17 例(81.0%),鳞癌 4 例(19.0%);其中 0~I 期 11 例(52.4%),均为腺癌,II 期 2 例(9.5%),均为鳞癌,III 期 4 例(19.0%),其中腺癌 3 例(75.0%),鳞癌 1 例(25.0%);IV 期 4 例(19.0%),其中腺癌 3 例(75.0%),鳞癌 1 例(25.0%)。

3 讨论

早期发现、早期诊断、早期治疗是降低肺癌病死率的重要措施,途径之一就是进行肺癌筛查。美国国家综合癌症网络(NCCN)发布的 2012 版肺癌筛查指

Table 2 The positivity nodules in LDCT screening

Index	N	Solid nodules(%)	Part-solid nodules(%)	Non-solid nodules(%)
Age(years)				
<55	113	64(56.6)	46(40.7)	3(2.7)
≥55	944	478(50.6)	438(45.8)	28(3.0)
Gender				
Male	703	383(54.5)	302(43.0)	18(2.6)
Female	354	159(44.9)	182(51.4)	13(3.7)
Smoke index≥20 pack years				
Yes	532	271(50.9)	245(46.1)	16(3.0)
No	525	271(51.6)	239(45.5)	15(2.9)
Family history of lung cancer				
Yes	186	91(48.9)	89(47.8)	6(3.2)
No	871	451(51.8)	395(45.4)	25(2.9)
History of occupational hazardous exposure				
Yes	17	7(41.2)	10(58.8)	0(0)
No	1040	535(51.4)	474(45.6)	31(3.0)
History of lung diseases				
Yes	134	67(50.0)	63(47.0)	4(3.0)
No	923	475(51.5)	421(45.6)	27(2.9)

南中推荐使用 LDCT 对肺癌高危患者进行筛查^[4]。LDCT 与胸部 X 线片筛查相比,能够降低 20% 的肺癌死亡率和 6.7% 的总死亡率^[6]。通常,健康体检中检出的肺癌仅有 16% 为 I 期^[7]。本研究筛查出 21 例非小细胞肺癌中,共确诊 0~I 期 11 例,占 52.4%,病理诊断均为腺癌。与一般健康体检相比,早期诊断率明显提高;I 期非小细胞型肺癌患者经过治疗,5 年生存率可达 70%^[8]。这表明 LDCT 对提高肺癌早期诊断率和患者生存率具有重要意义。

本研究以 $\geq 4\text{mm}$ 的非钙化结节作为筛查的阳性结果,共发现 1057 名阳性病例,阳性率 14.1%,年龄 ≥ 55 岁的高危人群结节阳性率(14.9%)显著性高于年龄 < 55 岁者(9.7%)($P < 0.001$)。提示对 ≥ 55 岁的高危人群开展 LDCT 筛查效果可能优于 55 岁以下的人群。虽然不同性质的结节在性别、年龄、吸烟指数、肺癌家族史、职业有害因素接触史和肺部疾病史各组之间的分布差异均无显著性,但筛查的结节阳性率高于中山医院张勇等^[9]对年龄 ≥ 40 岁的健康体检者进行 LDCT 筛查的研究(9.9%),提示在高危人群中开展筛查,可能是一种更好的选择。LDCT 作为一种成本较高的筛查手段,有必要深入研究,界定符合中国国情的肺癌高危人群,从而在高危人群中开展 CT 筛查,有利于提高 LDCT 筛查效率。

本组 1057 名 LDCT 筛查结节阳性者中有 3.1% 阳性结节诊断为肺癌,与美国国家肺癌筛查实验(NLST)研究的检出率相当(3.8%)^[6]。肺癌患者中,男性 23 例,占发现病例总数的 69.7%,男性肺癌检出率为 0.66%,女性肺癌检出率为 0.40%,男性肺癌检出率高于女性。根据全国肺癌登记数据,男性肺癌发病率同样高于女性,男性与女性的发病率之比约为 2.28,并且男女之间的发病率差值在逐年缩小^[10]。尽管中国男性的吸烟率远高于女性,但是男性与女性肺癌发病率的差值却明显小于吸烟率之间的差别。本研究中发现吸烟指数 ≥ 20 包年的受检者结节阳性率为 14.3%,略高于其他受检者(13.9%),但差异无统计学意义,可见吸烟对结节阳性率的影响有限,可能由于目前我国肺癌的致癌因素的多样性,吸烟并不是目前中国肺癌发生的惟一的致癌因素,除吸烟外的其他肺癌危险因素,如被动吸烟、烹调产生的油烟以及男女生理差异、空气污染等因素对肺癌发病率的影响值得关注^[11]。

本研究也存在一定局限性,首先在发现恶性结节的同时,也检出了大量良性和性质难以确定的结节,假阳性的结果可能带来的过度医疗和医源性身心损害,有必要建立科学的筛查策略和随访方案;其次 LDCT 筛查是否能降低肺癌死亡率需进行长期追踪;另外,LDCT 作为筛查成本较高的检查方法,是否具有成本效益有待进一步研究。

参考文献:

- [1] She J, Yang P, Hong Q, et al. Lung cancer in China: challenges and interventions [J]. Chest, 2013, 143(4): 1117-1126.
- [2] D'andilli A, Maurizi G, Poggi C, et al. T4 lung cancer: results of surgical treatment [J]. Minerva Chir, 2010, 65(5): 569-575.
- [3] Hong QY, Bai CX. Focus on the early diagnosis technology of lung cancer [J]. Natl Med J China, 2012, 92(8): 507-509. [洪群英, 白春学. 应重视肺癌的早期诊断技术 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(8): 507-509.]
- [4] Wood DE, Kazerooni E, Baum SL, et al. Lung cancer screening, version 1.2015: featured updates to the NCCN guidelines [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(1): 23-34.
- [5] Shang WL, Zhang HP, Yang SY, et al. Role of low-dose spiral CT scan in lung cancer screening: a meta-analysis [J]. Journal of Xian Jiaotong University (Medical Sciences), 2011, 32(1): 38-42, 68. [尚文丽, 张和平, 杨拴盈, 等. 低剂量螺旋 CT 对高危人群肺癌筛查价值的 Meta 分析 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2011, 32(1): 38-42, 68.]
- [6] Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening [J]. N Engl J Med, 2011, 365(5): 395-409.
- [7] Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, et al. Screening for lung cancer: a review of the current literature [J]. Chest, 2003, 123(1 Suppl): 72s-82s.
- [8] Cascales A, Martinetti F, Belemsagha D, et al. Challenges in the treatment of early non-small cell lung cancer: what is the standard, what are the challenges and what is the future for radiotherapy? [J]. Transl Lung Cancer Res, 2014, 3(4): 195-204.
- [9] Zhang Y, Hong QY, Shi WB, et al. Value of low-dose spiral computed tomography in lung cancer screening [J]. Natl Med J China, 2013, 93(38): 3011-3014. [张勇, 洪群英, 施伟斌, 等. 低剂量螺旋 CT 在肺癌筛查中的应用价值 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(38): 3011-3014.]
- [10] Han RQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Trend analyses on the difference of lung cancer incidence between gender, area and average age in China during 1898-2008 [J]. Chin J Lung Cancer, 2013, 16(9): 445-451. [韩仁强, 郑荣寿, 张思维, 等. 1989-2008 年中国肺癌发病性别、城乡差异及平均年龄趋势分析 [J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(9): 445-451.]
- [11] North CM, Christiani DC. Women and lung cancer: what is new? [J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 25(2): 87-94.